

### Deutsche Synopse zum Prüfplan

<b>Sponsor</b>	Universitätsklinikum Ulm, vertreten durch den Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes, D-89081 Ulm
<b>Titel der Studie</b>	Eine Phase Ib/Ia Studie zur Therapie mit Palbociclib bei Patienten mit akuter Leukämie und einer Veränderung im <i>MLL</i> -Gen
<b>Protokoll Nummer</b>	AMLSG 23-14/Palbo-AL-1
<b>EudraCT</b>	2014-003647-34
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	PD Dr. Peter Paschka (Universitätsklinikum Ulm)
<b>Therapeutisches Gebiet</b>	Hämatologie / Onkologie
<b>Indikation</b>	Akute myeloische Leukämie (AML), Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)
<b>Hintergrund und Ziel der klinischen Prüfung</b>	<p>Bei ca. drei bis vier Prozent der Patienten mit akuter Leukämie finden sich balancierte Translokationen unter Beteiligung des <i>MLL</i>-Gens in den Leukämiezellen. Der Wirkstoff Palbociclib (PD0332991-00) ist in der Lage spezifisch das Wachstum von Leukämischen Blasten mit <i>MLL</i>-Fusionsgenen zu hemmen. Darüber hinaus wird Palbociclib bei anderen Tumorerkrankungen wie z.B. bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs bereits eingesetzt und hat sich als wirksam und gut verträglich erwiesen. Palbociclib ist bisher nicht für die Behandlung akuter Leukämien zugelassen; <b>Palbociclib wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Europa für die Behandlung von Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zugelassen.</b></p> <p>Diese Klinische Studie wird durchgeführt, weil eine unerwartet gute Wirksamkeit von Palbociclib bei in Zellkulturen und im Tierexperiment nachgewiesen wurde. Die Prognose von Patienten mit akuten Leukämie mit <i>MLL</i>-Fusionsgenen ist im Rezidiv oder bei Chemotherapie-refraktärer Erkrankung sowie bei Patienten, die nicht mit intensiver Chemotherapie behandelt werden können, sehr schlecht. Bei bekanntem, mildem Nebenwirkungsprofil (Neutropenie, Thrombopenie, Anämie) basierend auf Daten von 1890 mit Palbociclib behandelten Patienten (s. Investigator's Brochure Version February 2015), ist der Einsatz von Palbociclib als Monotherapie bei akuter Leukämie mit <i>MLL</i>-Fusionsgenen nach heutigem Kenntnisstand bei möglichem erheblichen Nutzen in Form einer guten Wirksamkeit gerechtfertigt.</p> <p>In den bisher durchgeführten Studien mit Palbociclib, zum Teil als Monosubstanz zum Teil in Kombinationstherapien (s. Investigator's Brochure Version February 2015), wurden folgende seltene Nebenwirkungen beobachtet: Verstärkung einer koronaren Herzerkrankung (instabile Angina pectoris), Entzündung des Dickdarms auf dem Boden einer Minderversorgung des Darms mit Blut (ischämische Kolitis) und damit Neigung zu dünnem Stuhl und Durchfall, zum Teil mit Darmkrämpfe und in schweren Fällen mit Blutbeimengungen, Lungenentzündung, allergische Lungenerkrankung (Alveolitis), Übersäuerung (metabolische Azidose), erhöhter Wasserverlust</p>

<p><b>Studienziele und Endpunkte</b></p>	<p>(Dehydratation).</p> <p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Phase Ib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation des Sicherheitsprofils von Palbociclib</li> <li>- Evaluation der Verträglichkeit von Palbociclib</li> </ul> <p>Phase IIa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation der Wirksamkeit von Palbociclib in Form des Behandlungsansprechens (CR, CRi, PR &amp; ALE)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung des Rezidiv-freien Überlebens und Gesamtüberlebens</li> <li>- Inhibition von CDK6 durch Palbociclib</li> <li>- Beurteilung der Lebensqualität</li> </ul>
<p><b>Studiendesign</b></p>	<p>Dies ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase Ib/IIa - Studie mit dem Einsatz von Palbociclib bei erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie und einer Veränderung im <i>MLL</i>-Gen. Alle Patienten erhalten täglich Palbociclib oral.</p> <p>In der ersten Phase der Prüfung (der Dosisfindung) erhalten die Patienten Palbociclib oral (als Kapsel) in einer von insgesamt drei festgelegten Dosisstufen (125mg, 100mg oder 75mg). Die erste Phase der Prüfung ist abgeschlossen. Die maximal – tolerierbare Dosis (MTD) von Palbociclib ist 125 mg täglich. Sollte eine Dosisstufe mit Nebenwirkungen einhergehen, wird eine entsprechende Dosisreduktion vorgenommen. Individuell kann eine Dosisreduktion entsprechend den auftretenden Nebenwirkungen durchgeführt werden, wobei eine Erhöhung über die Anfangsdosis nicht möglich ist.</p> <p>Die Therapie wird, sofern die Erkrankung nicht progredient ist oder inakzeptable Nebenwirkungen auftreten, für mindestens 6 Therapiezyklen verabreicht. Im Falle des Ansprechens kann die Behandlung mit dem Studienmedikament über 6 Zyklen hinaus auf der Grundlage individueller Fallentscheidungen ermöglicht werden</p>
<p><b>Behandlungsplan</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>28-Tage Therapiezyklus</b></p> <p style="text-align: center;">Wiederholung bis Progression oder andere Gründe für Abbruch (Ziel: 6 Zyklen) anschließend Nachbeobachtung bis Monat 12<sup>§</sup></p> <p><small>* Nur eine Dosisstufe pro Patient und Zyklus.  <sup>§</sup> nach 6 Therapiezyklen Weiterbehandlung in Abhängigkeit vom Therapieansprechen möglich</small></p>

<b>Therapeutika</b>	Palbociclib (PD0332991-00) – Pfizer Pharma GmbH
<b>Patientenzahl</b>	Phase Ib: 6-18 (inkl. 6 Patienten der Phase IIa) Phase IIa: 21 in der ersten Stufe 29 in der zweiten Stufe (nur wenn die erste Stufe erfolgreich abgeschlossen wurde) Gesamtzahl (Phase Ib+IIa): mindestens 50 Patienten; maximal 62 Patienten